Quantitative und Histologische Untersuchungen an der fötalen und mütterlichen Schilddrüse der Ratte unter Propylthiouracil

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Werner Klemm

Saarbrücken
1972

Aus dem Pathologischen Institut der Universität
des Saarlandes
(Direktor: Professor Dr.med.G. DHOM)

QUANTITATIVE UND HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN DER FÖTALEN UND MÜTTERLICHEN SCHILDDRÜSE DER RATTE UNTER PROPYLTHIOURACIL

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
vorgelegt
von

Werner Klemm
geb. am 28.9.1948 in Friedrichsthal

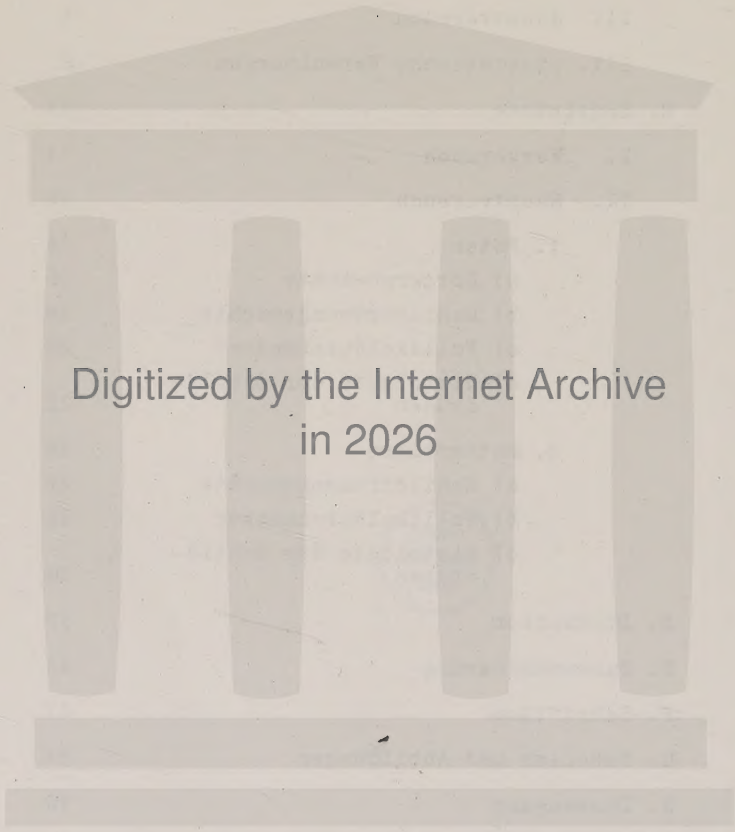
Dekan: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF
Referent: Professor Dr. med. F. STÄDTLER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 3.8.1972 abgelegt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methode	3
I. Vorversuch	3
II. Hauptversuch	5
III. Statistische Berechnungen	8
C. Ergebnisse	11
I. Vorversuch	11
II. Hauptversuch	14
1. Föten	14
a) Körpergewichte	16
b) Schilddrüsengewichte	18
c) Follikeldurchmesser	20
d) Histologie der Schilddrüsen	22
2. Muttertiere	26
a) Schilddrüsengewichte	26
b) Follikeldurchmesser	28
c) Histologie der Schilddrüsen	30
D. Diskussion	32
E. Zusammenfassung	45
F. Schrifttum	47
G. Tabellen und Abbildungen	51
H. Danksagung	70
I. Lebenslauf	71


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0044

A. EINLEITUNG

1943 erkannten MACKENZIE et al. die thyreostatische Wirkung von Thiouracilderivaten. Diese Präparate werden auch heute noch mit Erfolg in der Therapie der Hyperthyreose angewandt. Doch zeigten schon 1944 tierexperimentelle Untersuchungen von HUGHES, daß unter einer solchen Behandlung Komplikationen bei schwangeren Ratten auftraten. An den Schilddrüsen junger Tiere, deren Mütter während der Gravidität Thiouracil im Trinkwasser erhalten hatten, fand HUGHES histologisch insbesondere Kolloidschwund und Epithelproliferationen. GOLDSMITH et al. (1945) konnten diese Befunde ein Jahr später bestätigen.

Diese tierexperimentellen Ergebnisse sind insofern von Bedeutung, als EATON (1945) auch bei einem menschlichen Neugeborenen, dessen Mutter während der Schwangerschaft thyreostatisch behandelt worden war, eine vergrößerte Schilddrüse beobachtete. ASTWOOD (1951) beschrieb bei gleichgelagerten Fällen ebenfalls Strumen und sogar Hypothyreosen bei Säuglingen.

Das Ziel der eigenen Untersuchungen war es nun:

1. die bisher an einer relativ kleinen Anzahl von Rattenföten durchgeführten Untersuchungen der Schilddrüsen an einem größeren Material zu überprüfen und insbesondere auch quantitativ zu erfassen, zumal solche quantitativen Erhebungen bisher nicht vorliegen.

2. legten wir uns die Frage vor, welche morphologischen Befunde für die Größenzunahme der Schilddrüsen verantwortlich zu machen sind.
3. richteten wir ein weiteres Augenmerk auf die Körpergewichte der jungen Tiere, um eine etwaige intrauterine Entwicklungshemmung durch Hypothyreose zu erfassen.

B. MATERIAL UND METHODE

I. Vorversuch

Im Vorversuch wurden 7 selbstgezüchtete Muttertiere vom Stamme SPRAGUE-DAWLEY-Ratten (Stamm CD, Originalabstammung Charles RIVER Farm USA) aus der Süddeutschen Versuchstierfarm H. VOSS, Tuttlingen, verwendet. Mittleres Körpergewicht ca. 300 g. Haltung der Tiere bei einer konstanten Temperatur von 24°C und einem zwölfstündigen künstlichen Lichtrhythmus. Unterbringung in Vollmakrolonkäfigen mit ALTROMIN-Einstreu. Zwei Mal pro Woche wurden Käfige und Einstreu gewechselt. Ernährung der Tiere mit ALTROMIN-Alleindiät für Ratten (B 0106) und Wasser aus Trinkflaschen, beides ad libitum.

Nach vierzehntägiger Zykluskontrolle mittels Vaginalabstrichen wurden die Muttertiere im Östrusstadium I für 24 Stunden mit männlichen Tieren des gleichen Stammes zusammengesetzt. Der Tag nach der Paarungsnacht galt als der erste Schwangerschaftstag. Nach der Paarung wurden die Abstriche weitere 5 Tage zur Sicherung der Gravidität fortgesetzt.

Vom 5. Tag der Schwangerschaft an Applikation von Propylthiouracil[+] als Reinsubstanz, aufgeschwemmt in 2 %iger wäßriger Tragacanth-Lösung.

[+] PTU wurde uns freundlicherweise von der Firma KALI-CHEMIE zur Verfügung gestellt.

Es wurden 3 Gruppen gebildet:

A) 1 Kontrolltier, 0,2 ml Tragacanth-Lösung pro 100 g Körpergewicht (Tier Nr. 802).

B) 3 Tiere, 4,1 mg PTU in 0,2 ml Tragacanth-Lösung pro 100 g Körpergewicht (Tiere Nr. 787, 803, 763)

C) 3 Tiere, 10 mg PTU in 0,2 ml Tragacanth-Lösung pro 100 g Körpergewicht (Tiere Nr. 811, 809, 0).

Zwecks exakter Dosierung erfolgte die Applikation der jeweiligen Lösung mittels Magensonde.

Tötung der teils durch Sektio entbundenen, teils spontan geborenen Föten mittels Äther. Bestimmung des Geschlechtes an Hand der inneren Sexualorgane. Verarbeitung nur der lebendgeborenen Jungen sowie der Muttertiere.

Freipräparation der Thyreoidea, Wägung der Organe, Fixation in BOUIN'scher Lösung. Paraffineinbettung. Pro Schilddrüse Anfertigung von je zwei ungefähr 4 μ dicken histologischen Schnitten. Anfärbung derselben mit H.-E. und nach GOLDNER.

II. Hauptversuch

Im Hauptversuch identische Lebensbedingungen für die Versuchstiere wie im Vorversuch. Verwendung wiederum von SPRAGUE-DAWLEY-Ratten, mittleres Körpergewicht von 250 g. Nach vierzehntägiger Zykluskontrolle Zusammensetzung von 37 Muttertieren mit männlichen Tieren des gleichen Stammes. Auch hier galt der Tag nach der Paarungsnacht als erster Schwangerschaftstag. Zur Sicherung der Gravidität Kontrolle der Vaginalabstriche für weitere 5 Tage.

Die 37 Muttertiere bildeten 4 Gruppen:

1. Kontrollgruppe KA bestehend aus 10 Tieren. Applikation einer 2 %igen Tragacanth-Lösung mittels Magensonde in einer Menge von 0,2 ml/100 g Körpergewicht vom 5. bis 16. Tag der Gravidität.

2. Kontrollgruppe KO mit 8 Muttertieren. Verabreichung von Tragacanth in der gleichen Dosierung wie bei der Kontrollgruppe KA, jedoch vom 5. Tag an bis zum Ende der Schwangerschaft.

3. Versuchsgruppe I mit 9 Ratten. Diese erhielten vom 5.-16. Tag der Schwangerschaft 10 mg PTU pro 100 g Körpergewicht. 10 mg PTU waren jeweils in 0,2 ml 2 %iger Tragacanth-Lösung aufgeschwemmt.

4. Versuchsgruppe II bestehend aus 10 Tieren. Selbe Dosierung wie Versuchsgruppe I, jedoch vom 5. bis zum letzten Tag der Schwangerschaft.

Weitere Verarbeitung nur der lebendgeborenen jungen Ratten und deren Mütter. Unmittelbar nach der Geburt oder Sektio Tötung mit Äther. Danach Wägung zur Bestimmung des Körpergewichtes auf 0,1 g genau. Geschlechtsbestimmung an Hand der inneren Sexualorgane.

Nach Freipräparation der Thyreoidea Feststellung des Frischgewichtes mittels einer Präzisionswaage auf 0,05 mg genau. Fixation nach BOUIN. Identische Weiterverarbeitung zu histologischen Präparaten wie im Vorversuch.

Bei der Auswertung der histologischen Präparate der Föten wurden folgende Kriterien aufgestellt:

1. Bestimmung der Follikeldurchmesser mittels Okularmikrometer der Firma ZEISS bei 400-facher Vergrößerung.
2. Auszählung der Mitosen pro Follikel.
3. Feststellung des Kolloidgehaltes in den Follikeln.
4. Bewertung der Kernpolymorphie und Epithelhöhe.

Aus jeder Hauptgruppe wurden je 20 Schnitte wahllos herausgenommen (je 10 männl. und weibl.) und von diesen Präparaten je 20 Follikel ausgewertet und vermessen. Dabei wurden die Präparate mäanderförmig durchfahren, so daß auf diese Weise sämtliche Bereiche der Schilddrüse - also periphere und zentrale Anteile - erfaßt wurden.

Zur Kontrolle der Wirkung des PTU an den mütterlichen Schilddrüsen wurden diese Organe ebenfalls alle gewogen und wie oben zu histologischen Präparaten verarbeitet. Von jedem mütterlichen Kollektiv wurden je 3 Präparate - nach denselben Kriterien wie bei den Föten beschrieben - ausgewertet.

III. Statistische Berechnungen

a) Fötale Körpergewichte

Für jede Stichprobe wurde $\bar{x}$, s, s^2, Σx, Σx^2 und SQ bestimmt. Da sich im Bartlett-Test die Gruppenvarianzen als homogen erwiesen, ließ sich das Zahlenmaterial über eine einfache hierarchische Varianzanalyse (Tab. 10) weiter verrechnen. Wegen der ungleichen Fallzahl in den Behandlungsgruppen war ein gemeinsamer Restfehler S^2_R nicht zu berechnen. Nach einer Empfehlung von SNEDECOR und COCHRAN (1967) ist über die ungewichteten Mittelwerte und das harmonische Mittel der Fallzahlen eine Näherungslösung zulässig, wenn die Fallzahlen innerhalb der Gruppen nur unwesentlich vom Verhältnis 1 : 2 abweichen.

Um das Verhalten der Gruppenmittelwerte zueinander über den allgemeinen Eindruck hinaus statistisch zu prüfen, wurden zusätzlich alle Gruppenmittelwerte gegeneinander mit dem Duncan-Test untersucht. (Tab. 11)

b) Fötale Schilddrüsengewichte

Für jede Stichprobe wurde $\bar{x}$, s, s^2, Σx, Σx^2 und SQ bestimmt. Da sich im Bartlett-Test die Gruppenvarianzen als ausreichend homogen erwiesen, wobei

die auftretenden Differenzen allein durch die unterschiedlichen Stichprobenumfänge zu erklären waren, ließ sich das Zahlenmaterial über eine einfache hierarchische Varianzanalyse (Tab. 5) weiterverrechnen. Auch hier wurde über die ungewichteten Mittelwerte und das harmonische Mittel der Fallzahlen die nach SNEDECOR und COCHRAN zulässige Näherungslösung des gemeinsamen Restfehlers S^2_R erreicht. Um das Verhalten der Gruppenmittelwerte über den allgemeinen Eindruck hinaus zueinander statistisch zu prüfen, wurden wieder alle Gruppenmittelwerte gegeneinander mit dem Duncan-Test untersucht. (Tab. 6)

c) Durchmesser der fötalen Schilddrüsenfollikel

Wegen der auch nach Transformation nicht aufzuhebenden Inhomogenität der Varianzen auf Grund eines offensichtlichen Trends, ist dieses Material mit einfachen mathematischen Methoden nicht weiter aufzuarbeiten. Die Beurteilung stützt sich daher auf den optischen Eindruck der Mittelwerte und Standardabweichungen in der Abbildung (Abb. 3).

d) Mütterliche Schilddrüsengewichte

Für jede Stichprobe wurde $\bar{x}$, s, s^2, Σx, Σx^2 und SQ bestimmt. Da sich im Bartlett-Test die Gruppenvarianzen nicht als ausreichend homogen erwiesen, mußten die Einzelwerte aller Stichproben logarithmisch transformiert werden. Erst dann ergab der

Bartlett-Test eine Homogenität der Gruppenvarianzen, so daß das Zahlenmaterial über eine einfache hierarchische Varianzanalyse (Tab. 13) weiterverrechnet werden konnte. Wegen der ungleichen Fallzahlen in den Behandlungsgruppen war ein gemeinsamer Restfehler S^2_R erst über die ungewichteten Mittelwerte und das harmonische Mittel der Fallzahlen als nach SNEDECOR und COCHRAN zulässige Näherungslösung zu berechnen. Um das Verhalten der Gruppenmittelwerte zueinander über den allgemeinen Eindruck hinaus statistisch zu prüfen, wurden zusätzlich alle Gruppenmittelwerte gegeneinander mit dem Duncan-Test untersucht. (Tab. 14)

e) Mütterliche Follikeldurchmesser

Wegen der auch nach Transformation nicht aufgehenden Inhomogenität der Varianzen auf Grund eines offensichtlichen Trends ist dieses Material mit einfachen mathematischen Methoden wieder nicht weiter aufzuarbeiten. Die Beurteilung stützt sich daher auf den optischen Eindruck der Mittelwerte und Standardabweichungen in der Abbildung. (Abb. 5)

C. ERGEBNISSE

I. Vorversuch

Bei den meisten Muttertieren des Vorversuches war der Verlauf der Schwangerschaft nicht normal. So traten bei zwei Tieren Zwischenblutungen auf, die Geburtsphasen waren stark verlängert und die meisten Neugeborenen verstarben während oder kurz nach der Geburt.

Im Einzelnen zeigten sich folgende Abläufe:

Gruppe A

Das Tier Nr. 802 warf am 23. Tag spontan 10 lebende Junge. 2 Rattenföten wurden sofort verarbeitet. Die übrigen 8 Tiere waren am Tag darauf verstorben.

Gruppe B

Das Tier Nr. 787 zeigte am 14. Tag starke vaginale Blutungen. Am 23. Tag führten wir einen Kaiserschnitt durch und fanden einen leeren Uterus.

Bei dem Muttertier Nr. 803 mußten wir am 23. Tag wegen protrahierter Geburt ebenfalls einen Kaiserschnitt vornehmen. Es wurden 6 männliche und 5 weibliche Ratten lebend entwickelt, die wir sofort verarbeiteten.

Das Tier Nr. 763 warf am 23. Tag nach der Konzeption nach verzögertem Geburtsverlauf spontan 8 Junge. Am nächsten Tag waren alle Jungen tot.

Gruppe C

Das Tier Nr. 809 zeigte am 16. Tag leichte vaginale Blutungen. Am 23. Tag der Schwangerschaft führten wir einen Kaiserschnitt durch. Es wurden 7 männliche und 5 weibliche Jungen entbunden und sofort verarbeitet.

Das Muttertier Nr. 0 verstarb während der Geburt. Vorher hatte die Ratte noch 4 tote Föten geboren. Bei der anschließenden Sektio fanden wir noch 6 tote Jungen intrauterin.

Das Tier Nr. 811 warf am 23. Schwangerschaftstag spontan 9 lebende Jungen. 2 wurden sofort, die restlichen 7 nach 7 Tagen verarbeitet. Die letzten 7 Tiere bilden die Gruppe 7C.

Die Zahlen der Tabelle 1 geben die Mittelwerte der Körper- und Schilddrüsengewichte der einzelnen Gruppen des Vorversuches wieder. Eine gesonderte Besprechung der Ergebnisse erübrigt sich, da die Werte der Gruppe C teilweise in den Hauptversuch übernommen wurden. Wir haben auf Grund des Vorversuches auf die Einteilung in die Gruppen B und 7C später bei der Versuchsanordnung verzichtet.

	A	B	C	7C	
KG	5,55	5,82	4,39	10,85	g
THY	1,28	1,67	1,34	2,54	mg

Tab. 1: Verhalten der mittleren fötalen Körper-(KG) und Schilddrüsengewichte (THY) des Vorversuches.
Gruppe A = Kontrollen, Gruppe B = 4,1 mg/100g KG/die PTU vom 5. - 23. Schwangerschaftstag, Gruppe C = 10 mg/100 g KG/die PTU vom 5. - 23. Schwangerschaftstag, Gruppe 7C = Tiere der Gruppe C, die 7 Tage nach der Geburt getötet wurden. Infolge der geringen Fallzahl ist ein einheitliches Verhalten nicht erkennbar.

II. Hauptversuch

1. Befunde an den Föten

Im Gegensatz zum Vorversuch zeigte sich im Hauptversuch bei fast allen Tieren ein normaler Verlauf der Schwangerschaft. Hingegen traten bei allen mit PTU behandelten Muttertieren schwere Wehenschwächen auf, so daß die meisten Tiere durch Kaiserschnitt entbunden werden mußten.

In den einzelnen Gruppen waren folgende Verläufe zu verzeichnen:

Gruppe KO : Von den 8 Muttertieren der Gruppe KO waren 5 nicht schwanger. Die übrigen 3 Tiere warfen spontan am 23. Tag der Schwangerschaft insgesamt 28 Junge.

Gruppe KA : Von 10 Tieren waren 3 nicht schwanger. 3 Mütter warfen spontan, 4 wurden am 23. Tag nach der Konzeption in Äthernarkose durch Kaiserschnitt entbunden. Die Gesamtzahl der Jungen betrug 70.

Da der Vergleich der Mittelwerte und Streuungen der zwei Kontrollgruppen sowohl bei den Schilddrüsen- als auch bei den Körpergewichten keine wesentlichen Unterschiede zeigte, wurden beide Gruppen zu einer gemeinsamen Kontrollgruppe K zusammengelegt, zumal auch das histologische Bild keine Unterschiede erkennen ließ.

Gruppe I : In dieser Gruppe war von den 9 Muttertieren 1 Tier nicht schwanger. Bei den übrigen 8 Tieren mußte die Entwicklung der Föten am 23. Schwangerschaftstag durch Sektio erfolgen. Die Gesamtzahl der Jungtiere betrug 80 Stück.

Gruppe II : Die Gruppe II bestand aus zehn Ratten, von denen 2 nicht schwanger waren. Ein Tier verstarb am 11. Tag der Schwangerschaft an einer Aspirationspneumonie als Folge eines Applikationszwischenfalles. Ein Tier wurde erst am 24. Tag nach der Konzeption durch Kaiserschnitt entbunden. Die Föten dieses Tieres waren bereits alle tot und wurden nicht mehr verarbeitet. Es standen uns 75 Föten von 6 Muttertieren zur Verfügung. Zuzüglich der Jungen des Tieres Nr. 809 aus dem Vorversuch ergab das die Gesamtzahl von 87 Jungen.

a) Körpergewichte

Bei der Auswertung der Körpergewichte finden wir bei den Föten der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 5,84 g das höchste Gewicht. In der Versuchsgruppe II hingegen beträgt das mittlere Körpergewicht nur 4,53 g. In diesem Kollektiv mit der längsten Dosierung sind die Wachstumsstörungen am deutlichsten.

Das mittlere Körpergewicht der Gruppe I liegt mit 5,38 g ziemlich genau in der Mitte zwischen den beiden erstgenannten Gruppen (Abb. 1).

Alle Mittelwerte sind mit 99,9 %iger Sicherheit hochsignifikant voneinander unterschieden (Tab. 11 Duncan-Test).

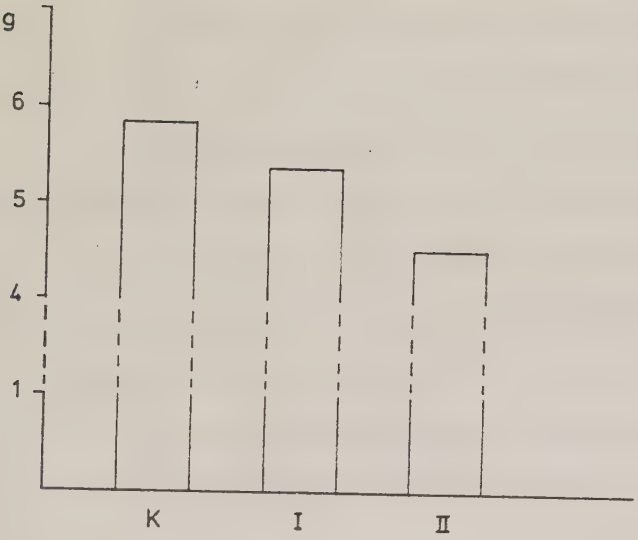


Abb. 1 Hochsignifikante Abnahme der mittleren fötalen Körpergewichte unter PTU. Die Entwicklung der Föten ist umso stärker gegenüber den Kontrollen (K) retardiert, je länger die Mütter der Föten PTU erhielten.

b) Schilddrüsengewichte

Im Gegensatz zum Körpergewicht zeigt sich, daß die Schilddrüsen in der Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsgewicht von 0,80 mg am leichtesten sind. Demgegenüber liegt in der Gruppe II das mittlere Gewicht der Thyreoidea mit 1,62 mg mehr als doppelt so hoch wie bei dem Vergleichskollektiv. In der Gruppe I schließlich ist das durchschnittliche Schilddrüsengewicht mit 0,87 mg zwar immer noch signifikant erhöht, doch nähern sich diese Werte der Kontrollgruppe an. (Abb. 2). Der Duncan-Test ergibt (Tab. 6) mit 99,5 %iger Sicherheit signifikanter Unterschied zwischen K + I, mit 99,9 %iger Sicherheit signifikanter Unterschied zwischen K + II, mit 99,9 %iger Sicherheit signifikanter Unterschied zwischen I + II.

Die Schilddrüsengewichte der männlichen und weiblichen Föten haben wir gemeinsam verwertet, nachdem sich gezeigt hatte, daß die Mittelwerte und Streuungen innerhalb einer Gruppe praktisch identisch sind.

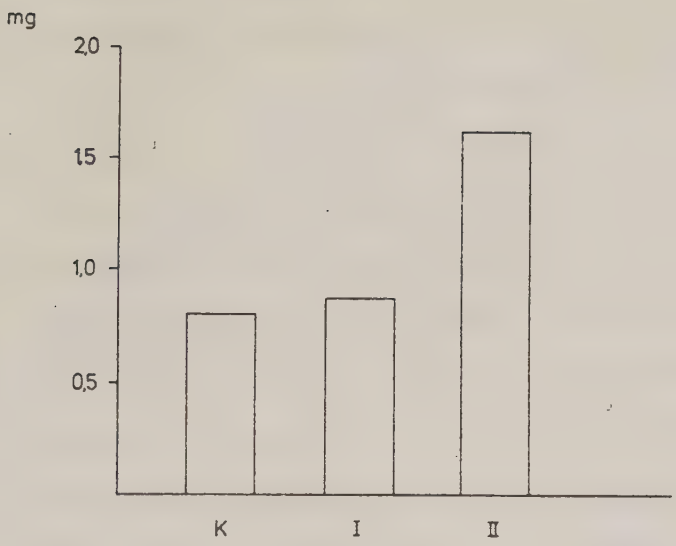


Abb. 2 Hochsignifikanter Anstieg der mittleren fötalen Schilddrüsengewichte in Abhängigkeit der Behandlungsdauer mit PTU.

c) Follikeldurchmesser

Um abzuklären, worauf die Gewichtszunahme der Schilddrüse bei den Föten nach Gabe von PTU zurückzuführen ist, haben wir die Follikeldurchmesser bestimmt. Die Messungen für männliche und weibliche Föten wurden getrennt ausgeführt. Die Werte für beide Geschlechter sind auch hier praktisch identisch. Vergleicht man die Durchmesser der Schilddrüsenfollikel von den Kontrolltieren mit denen der beiden Versuchsgruppen, so zeigt sich, daß in Bezug auf den Follikelquerschnitt nur ganz geringe Differenzen auftreten. Der mittlere Wert liegt in allen Kollektiven bei 25μ .

Interessant ist jedoch, daß die Streuung in der Kontrollgruppe mit 2s= $\pm$ 14,4μ doppelt so hoch ist wie in der Gruppe II, die einen 2s-Wert von $\pm$ 6,6μ aufweist. (Abb. 3).

Auch hierbei nimmt die Gruppe I eine Mittelstellung ein mit einem 2s-Wert von $\pm$ 9,8μ .

Wir sehen dieses Verhalten der Varianzen als ein wichtiges Ergebnis dieses Untersuchungsvorganges an. Bei der Prüfung dieser Verhältnisse im Bartlett-Test ergaben sich hochgesicherte Differenzen zwischen den Gruppenvarianzen ($\chi^2 = 150,37^{+++}$; $\chi^2_{0,001} = 20,5$; FG = 1194).

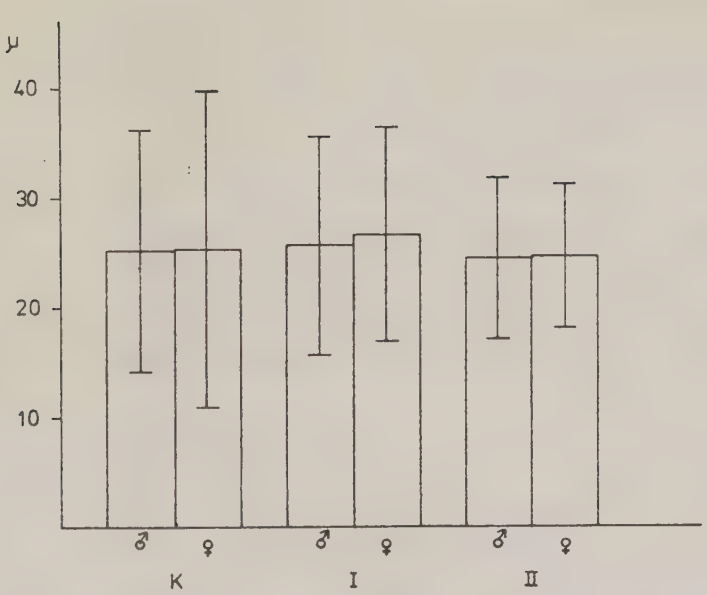


Abb. 3 Die mittleren Follikeldurchmesser variieren bei den Föten zwischen den Kontrollen und den beiden Versuchsgruppen praktisch nicht, doch nimmt die Streuung (2s) der Einzelwerte in den verschiedenen Kollektiven mit der Behandlungsdauer hochsignifikant ab. Auch zwischen männlichen und weiblichen Föten besteht praktisch kein Unterschied.

d) Histologie der Schilddrüsen

1. Kontrolltiere

Die Schilddrüsen der Kontrolltiere zeigen deutlich voneinander abgegrenzte, runde bis ovale Follikel. Dabei variieren ihre Durchmesser bis zu 100 % . Grössere Follikel befinden sich hauptsächlich in peripheren Bereichen, während die kleineren mehr zentral angeordnet sind. Diese Größenunterschiede der einzelnen Follikel basieren auf verschiedenem Kolloidgehalt. Vereinzelt kann man sogenannte Randvakuolen beobachten.

Die Follikel werden von einem einschichtigen, relativ flachen kubischen Epithel ausgekleidet. Es findet sich dabei ein gleichförmiges Kern- und Zellmuster. Das Zytoplasma ist feinwabig strukturiert und die ovalen bis rundlichen Kerne liegen basal. Wir fanden durchschnittlich auf 16,8 Follikel eine normal ausgebildete Mitose im Parenchym.

Das Stroma ist schmal. Es wird aus Fibroblasten aufgebaut, die zwischen wenigen kollagenen Fasern angeordnet sind. Dazwischen kommen zahlreiche, häufig kollabierte Kapillaren vor (Abb. 6 und 9).

2. Versuchsgruppe I

Das histologische Bild der Schilddrüsen gleicht bei dieser Versuchsgruppe, bei der nach dem 16. Schwanger-

schaftstag die PTU - Applikation abgebrochen wurde, weitgehend dem der Kontrollen. Es fällt jedoch auf, daß die Follikelgröße nicht mehr so großen Schwankungen unterworfen ist. Der überwiegende Anteil der Schilddrüsenfollikel enthält zwar Kolloid, doch erreicht der Sekretanteil flächenmäßig meist nicht die Ausdehnung wie im Normalkollektiv. Auch zeigen die Follikelepithelien im Durchschnitt ein höheres Zytoplasma, das vielfach schon fast als prismatisch zu bezeichnen ist. Dabei läßt das Protoplasma eine wabige Strukturierung erkennen.

Die Zellkerne weisen ein lockeres Chromatingerüst auf, wie man es von der sogenannten funktionellen Kernschwellung kennt. Regelmäßig lassen sich Nukleoli nachweisen. Kernpyknosen werden nicht beobachtet. Im Vergleich zu den Kontrollen sind Mitosen hier häufiger zu erkennen. Auf 11,4 Schilddrüsenfollikel kommt eine Mitose. Auffallend ist dabei, daß ein Teil der Kernteilungsfiguren pathologisch konfiguriert ist. (Abb. 7).

3. Versuchsgruppe II

Der mikroskopische Aufbau der Thyreoidea dieses Kollektivs zeigt insbesondere im Vergleich zu den

Kontrolltieren erhebliche Unterschiede. Wir können dabei verschiedene Erscheinungsformen der Follikel feststellen. Man findet einmal gut abgegrenzte, runde bis ovale Follikel mit hohen, prismatischen Zellen. Das Zytoplasma ist stark aufgelockert und auffallend hell. Diese Zellen erwecken den Eindruck erhöhter Aktivität. Die vergrößerten Kerne zeigen ein lockeres Chromatingerüst im Sinne einer funktionellen Kernschwellung. Außerdem treten deutlich vergrößerte Nukleoli hervor. Im Vergleich zu den Kontrollen besteht eine erhebliche Kernpolymorphie. Neben offenbar polyploiden runden Kernen, finden sich kleine kommaförmige oder längsovale bis spindelförmige, chromatindichte Zellkerne. Dazwischen gibt es alle Zwischenstufen. Auffallend ist der relativ hohe Anteil polyploider Parenchymzellkerne. Die Mitoserate ist gegenüber der Kontrolle stark erhöht. Auf 5,3 Follikel kommt jetzt eine Mitose, d.h. der Mitoseindex ist dreimal höher als bei dem Normalkollektiv. Der überwiegende Anteil der Kernteilungsfiguren ist darüber hinaus pathologisch konfiguriert.

Durch den stark vergrößerten Zytoplasmaleib der Follikelepithelien ist ein Follikellumen nur angedeutet, manchmal gar nicht erkennbar. Kolloid läßt

sich nur sehr spärlich in den stark eingeengten Lichtungen nachweisen. In den allermeisten Fällen fehlt das Kolloid jedoch vollständig.
Weiterhin finden sich Follikel mit Zellen von mehr flachem, kubischem Format. Diese umschliessen eine glatt abgegrenzte runde Lichtung, die völlig leer ist. Die übrigen Zellveränderungen entsprechen dem oben Beschriebenen. Zusätzlich gibt es Epithelkomplexe, die keine charakteristische Follikelstruktur zeigen, also noch unreifen Follikeln entsprechen. Die einzelnen Komplexe sind - wenn überhaupt - nur mit Mühe voneinander abzugrenzen. Das Zytoplasma weist in weitem Maße Vakuolen auf, die z.T. die Größe von Zellkernen erreichen und lichtoptisch leer erscheinen.
Einzelne Follikelepithelien zeigen ausgeprägte Pyknosen. Die Kerne sind dann chromatindicht und das Zytoplasma kräftig azidophil. Ganz vereinzelt findet man auch noch aus dem Zellverband gelöste, abgestoßene Epithelzellen.
Meist sieht man in einer Schilddrüse die verschiedenen beschriebenen Follikelformen nebeneinander. Diese Versuchsgruppe zeigt somit die stärkste Polymorphie des Gesamtbildes. Hierbei ist allen untersuchten Organen neben der hohen Mitoserate und dem Kolloidschwund noch eine starke Hyperämie gemeinsam. (Abb. 8, 10, 11).

2. Befunde an den Muttertieren

a) Schilddrüsengewichte

Wie bei den Föten zeigen sich auch bei den Schilddrüsengewichten der Muttertiere deutliche mit 99,9 %iger Sicherheit hochsignifikante Unterschiede (Duncan-Test Tab. 14). Auch hier weisen die Organe der Kontrolltiere mit 14,15 mg die niedrigsten Werte auf. Die Schilddrüsen sind bei den Tieren der Gruppe II mit durchschnittlich 31,23 mg gegenüber dem Normalkollektiv mehr als doppelt so schwer. Die Schilddrüsen der Ratten aus Gruppe I nehmen - ebenfalls wie bei den Föten - mit einem Durchschnittsgewicht von 20,57 mg eine Mittelstellung zwischen den beiden erstgenannten Gruppen ein. (Abb. 4).

Auf eine Körpergewichtskontrolle der Muttertiere wurde verzichtet, da die Ratten einmal eine unterschiedliche Anzahl von Föten geworfen haben, zum anderen bei den Versuchstieren immer eine Sektio zur Entbindung durchgeführt werden mußte, so daß allein schon aus diesem Grunde die Körpergewichte nicht vergleichbar waren.

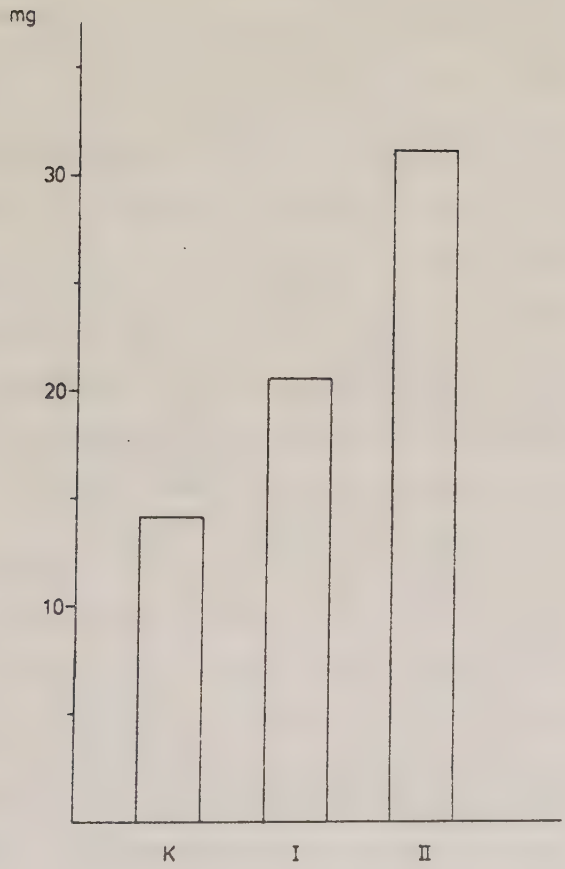


Abb. 4 Hochsignifikanter Anstieg der mütterlichen Schilddrüsengewichte. In der Gruppe I hat das Schilddrüsengewicht um die Hälfte zugenommen, während in der Gruppe II eine Zunahme des Schilddrüsengewichts um mehr als das Doppelte gegenüber den Kontrollen festzustellen ist.

b) Follikeldurchmesser

Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei den Föten erbrachte die Messung der Follikeldurchmesser deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Dabei läßt sich rein optisch zweifellos eine deutliche Tendenz feststellen. Die größten Follikel finden sich in den Kontrollgruppen mit im Durchschnitt 80,5μ . Die Follikel in der Gruppe II sind dagegen im Durchschnitt nur 56,0μ groß. Eine Mittelstellung nehmen die Follikel der Gruppe I mit durchschnittlich 64,0μ ein. Auffallend ist dabei, daß die Streuungen in der Kontrollgruppe mit $s = \pm 35{,}0\mu$ weit mehr als doppelt so hoch sind wie bei der Versuchsgruppe II mit $s = \pm 13{,}7\mu$ und fast doppelt so hoch wie in der Versuchsgruppe I mit $s = \pm 18{,}8\mu$. Dies bedeutet, daß sich die Follikelgrößen unter der Behandlung angleichen. (Abb. 5). Auch hier ergab sich im Bartlett-Test selbst nach logarithmischer Transformation hochgesicherte Differenzen zwischen den Varianzen ($\chi^2 = 14{,}985^{+++}$; $\chi^2_{0,1} = 13{,}8$; FG = 2).

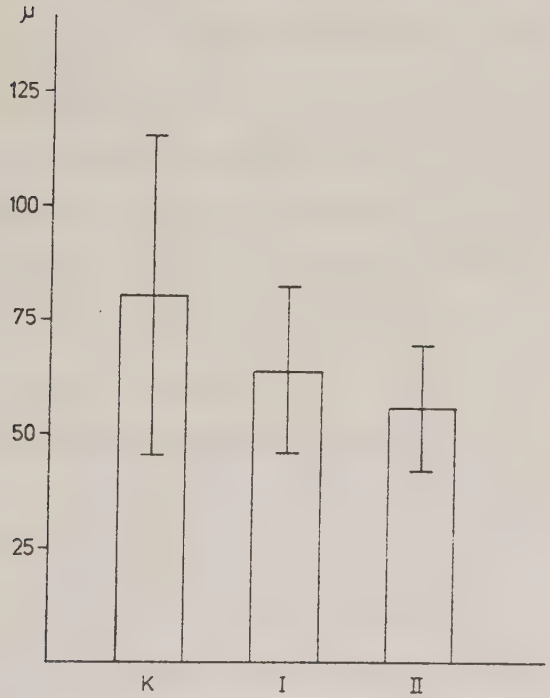


Abb. 5 Die mittleren Follikeldurchmesser der mütterlichen Schilddrüsen lassen eine deutliche Abnahme erkennen. Im Vergleich mit den Kontrollen werden einmal die Querschnitte mit steigender Behandlungsdauer geringer, zum anderen nimmt die Streubreite (s) - ähnlich wie bei den Föten - mit der Dauer der Behandlung signifikant ab.

c) Histologie der mütterlichen Schilddrüsen

Bei den Schilddrüsen der Kontrolltiere sind die Follikel gut abgegrenzt. Ihre Durchmesser variieren um den Faktor 10. Bei den großen Follikeln, die wie bei den Föten ebenfalls mehr in der Peripherie zu finden sind, fallen flächenmäßig sehr ausgedehnte, kolloidgefüllte Lumina auf, während bei den kleineren, Kolloid nur in Spuren zu finden ist. Auch die Follikelepithelien lassen erhebliche Unterschiede erkennen. Neben stark abgeflachten Zellen sieht man in anderen Follikeln ein hochprismatisches Epithel. Die runden bis ovalen Kerne sind dabei aber recht einförmig ausgebildet. Eindeutige Mitosen wurden nicht beobachtet. (Abb. 12)
In der Versuchsgruppe I fällt auf, daß der Kolloidbestand gegenüber den Kontrolltieren vermindert ist. Es fehlen die riesigen Follikel, so daß das Kolloid in der gesamten Schilddrüse gleichmäßiger verteilt erscheint. Auch die auskleidenden Epithelien haben sich einander stärker angeglichen. Es überwiegen Zellen mit einem kubischen Zytoplasmaleib, die runde bis ovale Zellkerne enthalten. Mitosen sind nicht eindeutig vermehrt. (Abb. 13).
Bei den Schilddrüsen der Versuchsgruppe II hat ein vollständiger Schwund des Kolloids stattgefunden. Die Follikelstruktur ist erhalten. Die kolloidfreien

Lumina werden von einem hochprismatischen Epithel mit schaumig-wabig aufgelockertem Zytoplasma umgrenzt. Neben pyknotischen, chromatindichten Kernen sieht man auch große aufgelockerte Formen mit deutlich hervortretenden Nukleoli. Einige wenige Kernteilungsfiguren sind jetzt zu erkennen. Die Durchblutung ist erheblich verstärkt und die Gefäße zeigen eine strotzende Blutfülle. (Abb. 14).

D. DISKUSSION

Einfluß des PTU auf die Schilddrüsenentwicklung

Unter dem Einfluß des PTU finden wir sowohl bei den Muttertieren als auch bei den Föten der Versuchsgruppe I und II vergrößerte Schilddrüsen. Die morphologischen Veränderungen sowie die Gewichtszunahme sind dabei von der Behandlungsdauer abhängig.

Seit MACKENZIE et al. (1943) wissen wir, daß nach Behandlung mit Derivaten des Thioharnstoffes eine Kolloidabnahme eintritt. Wie FRANKLIN et al. (1944) mit Hilfe von ^{131}J zeigen konnten, geht der Kolloidverlust darauf zurück, daß PTU - ebenfalls ein Derivat des Thioharnstoffs - die Thyroxinsynthese unterbindet. VAN DER LAAN et al. (1946) beschreiben als weitere Einzelheit dieses Hemmungsvorganges, daß Jodid-Ionen nur kurz in der Schilddrüse gespeichert werden, ohne in Thyroxin eingebaut zu werden. MAYBERRY (1960) kann ebenso wie IINO et al. (1961) nachweisen, daß hauptsächlich der Schritt von Monojodtyrosin zu Dijodtyrosin und die Kondensation zu Trijodthyronin bzw. Thyroxin gehemmt ist. Die Wirkungsweise der Thyreostatika vom Typ des Thioharnstoffes ist dabei nach MORRIS et al. (1966) in einem kompetitiven Verhalten zu anderen Halogenacceptoren, d.h. hier zu Tyrosin, zu sehen. Sie reagieren mit den enzymgebundenen Halogenionen und verhindern so eine

weitere Thyroxinbildung. Von den Thiouracilderivaten erwies sich das PTU als das wirkungsvollste Thyreostatikum (HERSHMANN et al. 1962). Wie wir in unserem Vorversuch nachweisen konnten, ist die dabei verabreichte Dosis von PTU - entsprechend der kompetitiven Hemmung - entscheidend für das Ausmaß der Blockade der Hormonsynthese der Schilddrüse. Diese Blockierung der Thyroxinsynthese führt zu einer erheblichen Störung des hypothalamisch-hypophysär-thyreoidalen Regelmechanismus und über die erhöhte TSH-Ausschüttung zu einer Kropfbildung. (BAKKE et al. 1964). Dies gilt zumindest für die Muttertiere.

Es stellt sich nun die Frage, wie die Entstehung der Strumen bei den Föten zu erklären ist.

Einmal ist denkbar, daß das mütterliche TSH die Placenta passieren und im gleichen Sinne wie bei der Mutter auf die fötale Schilddrüse wirken könnte. Auf Grund der Experimente von NIKITOVITCH et al. (1955) scheint diese Möglichkeit unwahrscheinlich. Der Autor entfernte bei schwangeren Ratten die Schilddrüse. Diese Operation mußte zu einem enormen TSH-Anstieg führen. Trotzdem konnten bei den Neugeborenen keine Strumen oder andere Veränderungen bemerkt werden. Das bedeutet aber, daß die Placenta bei Ratten nicht permeabel für TSH ist.

Seit den Arbeiten von FELDMANN et al. (1961) und NATAF et al. (1961) ist bekannt, daß die fötale Rattenschilddrüse im letzten Drittel der Gravidität selbst Thyroxin bildet. Man muß also die Möglichkeit diskutieren, ob die Vergrößerung dieses Organs auf einem Kompensationsmechanismus beruhen könnte und zwar in dem Sinne, daß die Föten die behandelten Mütter hormonell mitversorgen. Aus der oben erwähnten Arbeit von NIKITOVITCH et al. (1955) läßt sich jedoch ableiten, daß der Gedanke der kompensatorischen Thyroxinsynthese nicht richtig sein kann. Denn dann müßte sich bei dieser Versuchsanordnung bei den Föten Strumen entwickeln. Schließlich muß daran gedacht werden, daß die Placenta für PTU permeabel sein kann und das Thyreostatikum direkt in den fötalen Regelmechanismus zwischen Schilddrüse und Hypophyse eingreift, d.h. auch die Hormonsynthese in der fötalen Schilddrüse unterbindet. 1947 hatten FREIESLEBEN et al. bereits bewiesen, daß Thiouracil, ein chemisch nahe verwandtes Thyreostatikum, die Placenta passieren kann. Er fütterte schwangere Ratten einige Tage mit dieser Substanz. Sodann entfernte er die Föten, trocknete sie und mischte sie unter das Futter von normalen Tieren. Bei diesen entwickelte sich daraufhin eine Hyperplasie der Thyreoidea wie bei einer Jodmangel-

situation. Auf Grund neuerer Arbeiten von HAYASHI et al. (1970) mit radioaktiv-markierten Thiouracil-derivaten konnte auch für PTU der exakte Nachweis einer schnellen Placentapassage - wahrscheinlich durch einfache Diffusion - bei schwangeren Ratten erbracht werden.

Wir können also davon ausgehen, daß PTU nach Durchtritt durch die Placenta die fötale Thyroxinsynthese im letzten Drittel der Graviditat direkt hemmt. Eine Gewichtszunahme der fötalen Schilddrüse ist dann - wie bei den Muttertieren - durch die Störung des hypothalamisch-hypophysär-thyreoidalen Regelmechanismus auf eine Erhöhung des fötalen TSH-Spiegels im Blut zurückzuführen. D'ANGELO et al. (1971) fanden dementsprechend auch nach PTU-Applikation 7 Tage vor Geburt beginnend bei Ratten eine signifikante TSH Erhöhung im Plasma der Föten. Auch unsere Befunde an den Muttertieren und Rattenföten mit dem völlig synchronen Ergebnissen lassen sich am besten mit einer direkten Einwirkung des PTU auf beide Generationen erklären.

Wir können zeigen, daß es bei den Föten zur Ausbildung einer echten Struma kommt, d.h. durch Bestimmung der Schilddrüsengewichte haben wir nachweisen können, daß die Thyreoidea der behandelten Tiere erheblich an Gewicht zunimmt. In der Gruppe II geht die Vergrößerung

der Schilddrüse mit einer Verdoppelung des Gewichts einher. Dasselbe gilt auch für die Muttertiere.

Die relativ geringe Gewichtszunahme der Schilddrüsen in der Gruppe I im Vergleich zur Gruppe II beruht wahrscheinlich darauf, daß wir die letzte Applikation am 16. Tag der Gravidität durchführten, die fötale Schilddrüse aber ihre Funktion etwa um den 17. Tag aufnimmt (FELDMANN et al. 1961; NATAF et al. 1961). Daß die Organe trotzdem noch vergrößert sind, geht offenbar darauf zurück, daß der Abbau des PTU im Körper einige Zeit beansprucht, so daß die Substanz nach Absetzen noch fortwirkt. Nur so ist es zu erklären, daß wir sowohl gewichtsmäßig als auch histologisch noch die verschiedenen Veränderungen nachweisen konnten. Hinzu kommt, daß eine solch tiefgreifende Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion und damit des gesamten Stoffwechsels sich nicht innerhalb von maximal 7 Tagen zurückbilden können.

Veränderungen des mikroskopischen Schilddrüsenbefundes

Das perinatale Schilddrüsenbild der normalen Ratte ist in der Vergangenheit häufig und ausführlich dargestellt worden (KULL, H.A. 1926; SETHRE, A.E. 1951; FELDMANN, J.D. 1961; ISHIKAWA, K. 1965). Übereinstimmend wird die Schilddrüse am Geburtstermin lichtmikroskopisch als eine Miniatur der Erwachsenenschilddrüse beschrieben. Die kleinen Follikel enthalten in runden bis ovalen Follikel Kolloid. In der Peripherie werden die Follikel allgemein durch den stärkeren Kolloidgehalt größer gefunden als in zentralen Bezirken. Das Follikelepithel ist kubisch mit regelmäßig runden bis ovalen Kernen. KULL (1926) beschreibt zusätzlich einige regelhafte Mitosen.
Zwischen den Follikeln finden sich teils bluthaltige, teils kollabierte Kapillaren (ISHIKAWA 1965). Praktisch identische Befunde konnten auch wir bei unseren Kontrolltieren erheben.
Bei der histologischen Untersuchung der fötalen Schilddrüsen der Gruppe II zeigt sich dagegen entsprechend der Behandlung das Bild starker Hyperaktivität. Ähnlich wie bei einer Basedow-Struma enthalten die Schilddrüsenfollikel kein Kolloid und die Epithelien nehmen eine zylindrische Form an. Andererseits zeigt das Zytoplasma ein schaumig-wabiges

Aussehen mit oft riesigen optisch leeren Vakuolen. Diese Veränderungen weisen deutlich auf eine gestörte Funktion der Zellen hin. Die Zellkerne der Schilddrüsenepithelien lassen als Zeichen einer gesteigerten Funktion vielfach ein lockeres Chromatingerüst und deutlich vergrößerte Nukleolen erkennen. Darüber hinaus weisen jedoch die Kernpolymorphie, zahlreiche Kernpyknosen, bizarre Kernformen sowie die pathologischen Kernteilungsfiguren auf eine Alteration dieser Zellen hin, die man in Zusammenhang mit der PTU-Applikation und damit der gestörten Hormonsynthese bringen muß.

In diesem Sinne sprechen auch die Befunde an den Schilddrüsen der Gruppe I. Sämtliche Veränderungen lassen sich auch an diesen Organen nachweisen, doch sind sie nicht so ausgeprägt und nur noch herdförmig entwickelt - entsprechend der kürzeren Behandlungsdauer.

Die von uns festgestellte Gewichtszunahme der Schilddrüsen unter PTU warf die Frage auf, welche morphologischen Veränderungen für die Größenzunahme der Thyreoidea verantwortlich sind. Aus diesem Grund haben wir Follikelmessungen durchgeführt. Überraschenderweise zeigte sich, daß die Follikeldurchmesser bei den Kontrolltieren und bei den Rattenföten der Gruppe I und II praktisch identisch sind. Dies ist umso erstaunlicher, als bei den Kontrolltieren oft große Men-

gen Kolloid in den Follikeln liegen, so daß diese bis 50µ groß sind. Andererseits finden sich hier ganz kleine mit flachem Epithel und wenig Kolloid, die nur eine Größe von 15µ haben. Der Mittelwert entspricht jedoch genau den Werten der Versuchsgruppe I und II. In der Gruppe II liegen die gemessenen Werte dichter beieinander. Die Streuung der Meßwerte ist hier nicht so groß, da eine Kolloideinlagerung fehlt. Da sich die Zellen vergrößern und mehr zylindrische Form annehmen, bleibt der durchschnittliche Durchmesser jedoch der gleiche. Eine Mittelstellung in Bezug auf den Streubereich nimmt wieder die Versuchsgruppe I ein. Der Mittelwert selbst ist fast identisch mit denen der anderen Gruppen.
Da die mittleren Follikeldurchmesser jeweils gleich sind, muß die Vergrößerung der Schilddrüsen in den Versuchsgruppen I und II auf eine Vermehrung der Follikel zurückzuführen sein. Eine Gewichtszunahme der Schilddrüsen auf Grund einer Änderung der Follikelgrößen scheidet aus. Ein weiterer Hinweis auf eine echte Zellvermehrung ist die deutliche Zunahme der Mitoserate, die in der Gruppe II und in entsprechend reduziertem Umfang auch in der Versuchsgruppe I nachweisbar ist. Die Schilddrüsenvergrößerung bei beiden Versuchsgruppen beruht also auf einer echten Hyperplasie.
Ein ähnliches Verhalten zeigen die Schilddrüsen der

Muttertiere. Es kommt jedoch hier - anders als bei den Jungtieren - zu einer deutlichen Abnahme der mittleren Follikeldurchmesser unter der PTU-Behandlung, was auf den starken bzw. vollständigen Kolloidverlust zurückzuführen ist. Gleichzeitig nimmt die Höhe des Follikelepithels zu. Soweit es sich bei der geringen Anzahl der Muttertiere beurteilen läßt, nimmt die Zahl der Mitosen mit der Dauer der PTU-Behandlung offenbar zu. Käme es nicht zu einer Hyperplasie, müßten die Schilddrüsengewichte der Gruppe II unter denen der Kontrollen liegen, zumal es unter der Behandlung zu einem Kolloidverlust kommt. Sie sind jedoch nicht geringer, haben im Gegenteil ihr Gewicht mehr als verdoppelt. Die Gewichtszunahme der mütterlichen Schilddrüsen beruht also auch hier auf einer echten Hyperplasie.

Diese Auffassung wird durch Ergebnisse von NEUMANN (1963) bestätigt. Der Autor führte eine direkte Zählung der Follikelzahl von Rattenschilddrüsen durch. Nach Applikation von PTU in einer Konzentration von 0,025 % im Trinkwasser über 5-10 Tage stieg die Anzahl der Follikel um das zwei- bis sechsfache gegenüber der Norm an.

Wirkung auf die Körpergewichte

Im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren (HUGHES 1944; GOLDSMITH et al. 1945) ergab die Bestimmung der Körpergewichte, daß intrauterin bereits Entwicklungsstörungen durch die medikamentös bedingte Hypothyreose entstehen. HUGHES (1944) und GOLDSMITH et al. (1945) beobachteten übereinstimmend, daß unter thyreostatischer Behandlung der Mutter während der Schwangerschaft bei Rattenföten das Körpergewicht gegenüber unbehandelten Tieren erst 10 Tage nach der Geburt zurückbleibt. HUGHES denkt dabei unter anderem daran, daß dies durch Milchmangel der Muttertiere verursacht sei. Die Tiere unserer beiden Versuchsgruppen dagegen sind hochsignifikant leichter als die Kontrolltiere.

Auf Grund unserer Ergebnisse halten wir eine allgemeine Verlangsamung aller Stoffwechselvorgänge und damit auch des Wachstums für wahrscheinlicher, da PTU die Placenta passieren kann (HAYASHI et al. 1970) und die Hormonsynthese auch in der fötalen Schilddrüse blockiert. LEBLOND et al. (1955) fanden entsprechend nach Thyreoidektomie eine starke Abnahme der Mitoserate im Magen-Darm-Trakt. Auch haben WILLIAMS et al. (1944) bereits darauf hingewiesen, daß sich unter thyreostatischer Behandlung mit Thiouracil das ganze Endocrinium - mit Ausnahme der Schilddrüse - verkleinert. Unsere Ergebnisse werden durch die Ar-

beiten von BRASEL et al. (1970) weiter gestützt. Die Autoren fanden nach Injektion von radioaktivem ^{131}J bei 7 Tage alten Ratten durch die so verursachte Hypothyreose eine Abnahme des DNS-Gehaltes in verschiedenen Organen zwischen 31 und 94 % gegenüber normalen Rattenjungen. Gleichzeitig sank der RNS-Gehalt um 27 - 76 % gegenüber den Kontrollen. Die hohen Abnahmen des DNS und RNS - Gehaltes waren hauptsächlich in den Organen zu beobachten, die sich noch in einer proliferativen Phase befanden, wie Milz, Muskel, Leber, Herz und Niere, während in schon relativ ausgewachsenen Organen wie Gehirn und Lunge nur geringere Abnahmen des Nukleinsäuregehaltes festzustellen waren.

Die zentrale Bedeutung der Schilddrüsenhormone für die normale Entwicklung und ihr Angriffspunkt in sämtlichen Zellen des Organismus erklärt die Retardierung des Wachstums unter unseren Versuchsbedingungen. Die Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und denen von HUGHES (1944) und GOLDSMITH et al. (1945) geht möglicherweise auf eine ungenügende thyreostatische Behandlung zurück. So verfütterten GOLDSMITH et al. (1945) in verschiedenen Gruppen - 0 bis 22 Tage vor der Geburt beginnend - eine 0,5 %ige Thioharnstoffdiät und HUGHES (1944) bot den Rattenmüttern Thiouracil im Trinkwasser an vom 14. bzw. 18. Tag bis zum Ende der Gravidität. Eine konstante Aufnahme von Thyreostatika war unter diesen Bedingungen nicht

gewährleistet. Auch sprechen die Ergebnisse unseres Vorversuches dafür, daß die Dosierung der beiden obengenannten Autoren wahrscheinlich zu niedrig war, um einen Effekt auf das intrauterine Körperwachstum zu erreichen. Bei den Tieren unserer Versuchsgruppe B, deren Muttertiere nur 4,1 mg/100 g Körpergewicht PTU, liegt der Mittelwert der fötalen Körpergewichte bei 5,82 g. Dieser Wert entspricht fast genau dem Mittelwert, den wir bei den Kontrolltieren im Hauptversuch (5,84 g) fanden. Ein vollkommener oder zumindest so überwiegender Ausfall der Schilddrüse, daß er auch das Wachstum der Föten negativ beeinflußt, tritt also erst bei sehr hoher Dosierung von PTU ein.

Vergleicht man die mittleren Körpergewichte unserer Versuchsgruppen mit den Kontrollen, so zeigen die Föten des Kollektivs II die niedrigsten Werte, während die Tiere der Gruppe I wieder eine Mittelstellung einnehmen. Die Wachstumsstörungen sind nach Absetzen von PTU also intrauterin zumindest teilweise reversibel, das heißt, nach Beendigung der thyreostatischen Behandlung scheint die Körperentwicklung mit einem gewissen Verzögerungseffekt normal weiterzulaufen.

Spätestens seit den Untersuchungen von BELL (1950) ist bekannt, daß bei Hyperthyreosen beim Menschen während der Gravidität vermehrt Gestosen und Aborte eintreten. Eine thyreostatische Behandlung ist deshalb während der

Schwangerschaft unbedingt erforderlich. Doch wird diese sehr vorsichtig erfolgen müssen, um iatrogene Schäden an den Föten zu vermeiden. Wenn man auch auf Grund von Tierexperimenten nicht ohne weiteres Rückschlüsse für den Menschen ziehen kann, so bestätigen unsere Untersuchungen doch erneut, wie groß die Gefahren einer überdosierten Therapie für die Föten sein können.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Zwei Kollektiven mit acht bzw. sieben graviden Ratten wurde vom 5. Tag nach der Konzeption bis zum 16. Tag (Gruppe I) bzw. 23. Tag (Gruppe II) der Graviditat mittels Magensonde 10 mg PTU/100 g Körpergewicht, aufgeschwemmt in Tragacanth-Lösung, verabreicht. Bei 80 bzw. 87 Rattenföten wurde das Körper- und Schilddrüsengewicht bestimmt, die Schilddrüsen untersucht und die Follikelgrößen mittels Okularmikrometer (Firma ZEISS) bei 400-facher Vergrößerung vermessen. Unsere Ergebnisse verglichen wir mit 98 Kontrolltieren von 10 Muttertieren. Bei den Muttertieren der drei Kollektive haben wir ebenfalls das Schilddrüsengewicht ermittelt und wie bei den Föten die Schilddrüsenfollikel vermessen.

Die Föten der Gruppe II zeigen gegenüber den Tieren der Gruppe I und denen der Kontrollen hochsignifikant höhere Schilddrüsengewichte. Auch die Werte der Gruppe I liegen noch signifikant über denen der Kontrollen. Die Zunahme der Schilddrüsengewichte geht, da sich bei allen drei Kollektiven fast gleiche Follikeldurchmesser fanden, sehr wahrscheinlich auf eine Vermehrung der Follikel zurück. Histologisch zeigen die Föten einen von der Dauer der Behandlung abhängigen Kolloidverlust. Die Schilddrüsen der Gruppe II weisen eine erhebliche Zell- und Kernpolymorphie der Epithelien

und eine deutliche Erhöhung der Mitoserate auf. In entsprechend reduziertem Umfange finden sich diese Veränderungen auch in der Gruppe I.
Die thyreostatische Behandlung führte bei den Föten zu einer - von der Dauer der Behandlung abhängigen - hochsignifikanten Retardierung im Körperwachstum. Die Muttertiere zeigen - was die Schilddrüsengewichte angeht - ein ähnliches Verhalten wie die Föten. In der Gruppe II liegt das Schilddrüsengewicht signifikant mehr als doppelt so hoch wie bei den Kontrollen, in der Gruppe I ist es um mehr als ein Drittel signifikant erhöht. Mit der Dauer der Behandlung nimmt der Durchmesser der Schilddrüsenfollikel ab, was auf den Kolloidverlust zurückgeführt wird. Auch bei den Muttertieren beruht die Zunahme der Schilddrüsengewichte auf einer echten Proliferation.
Auf die Gefahr einer übermäßigen thyreostatischen Therapie während der Gravidität wird hingewiesen.

F. SCHRIFTTUM

ASTWOOD, E.B.: The use of antithyroid drugs during pregnancy.
J. Clin. Endocr., 11,(1951) 1045-1056

BAKKE, J.L.,LAWRENCE, K.: Influence of propylthiouracil and thyroxine on synthesis and secretion of thyroid stimulating hormone in the hypothyroid rat.
Acta endocrinologia 46 (1964) 111-123

BELL, G.O.: Hyperthyroidism, pregnancy and antithyroid drugs.
J. Amer. med. Ass., 144 (1950) 1243-1246

BRASEL, J.A., WINICK, M.: Differential cellular growth in the organs of hypothyroid rats.
Growth, 34 (1970) 197-207

D'ANGELO S.A.; WALL N.R.: Simultaneous effects of thyroid and adrenal inhibitors on maternal-fetal endocrine interrelations in the rat.
Endocrinology 89, (1971) 591-597

EATON, J.C.: Treatment of thyrotoxicosis with thiouracil.
Lancet, 248 (1945) 171-174

FELDMANN, J.D., VAZQUEZ, J.J., KURTZ, S.M.: Maturation of the rat fetal thyroid.
J. biophys. biochem. Cyt. 11 (1961) 365-384

FRANKLIN, A.L., LERNER, S.R., CHAIKOFF, J.L.: The effect of thiouracil on the formation of thyroxine and diiodtyrosine by the thyroid gland of the rat with radioactive iodine as indicator.
Endocrinology, 34 (1944) 265-268

FREIESLEBEN, E., KJERULF-JENSEN, K.: Effect of thiouracil on fetuses.
J. clin. Endocr., 7 (1947) 47-51

GOLDSMITH, E.D., GORDON, A.S., CHARIPPER, H.A.: An analysis of the effects of continued thiourea treatment in pregnancy and on the developent of the offspring in the rat.
Amer. J. Obstet. Gynec. 49 (1945) 197-206

HAYASHI, T.T., TEUBNER, J., GILLING, B.: Study of placenta transfer of thiouracil derivatives.
Amer. J. Obstet. Gynec. 108 (1970) 723-728

HERSHMANN, J., MIDDLESWORTH, L. van,: Effect of antithyroid compoundson the deiodation of thyroxine in rat.
Endocrinology, 71 (1962) 94-100

HUGHES, A.M.: Cretinism in rats induced by thiouracil.
Endocrinology, 34 (1944) 69-76

IINO, S., YAMADA, T., GREER, M.A.: Effect of graded doses of ptu on biosynthesis of thyroid hormon.
Endocrinology, 68 (1961) 582-588

ISHIKAWA, K.: Elektron mikroskopic studies on the thyroid gland of rat in embryonic life.
Okajimas fol. anat. Japon. 41, (1965) 295-311

KULL, H.A.: The late embryonic development of the thyroid gland of the albino rat.
Anat. Rec. 32, (1926) 133-138

LEBLOND, C.P., CARRIERE, R.: The effect of growth hormone and thyroxine on the mitotic rate of the intestinal mucosa of the rat.
Endocrinology, 56 (1955) 261-266

MACKENZIE, C.G., MACKENZIE, J.B.: Effect of sulfonamides and thioureas on the thyroid gland and basal metabolism.
Endocrinology 32 (1943) 185-209

MAYBERRY, W.E., ASTWOOD, E.B.: The effect of propylthiouracil on the intrathyroid metabolism of iodine in rats.
J. Biol. Chem. 235 (1960) 2977-2980

MORRIS, D.R., LOVELL, P.H.: Mechanism of the inhibition of enzymatic halogenation by antithyroid agents.
J. Biol. Chem. 241 (1966) 3582-3589

NATAF, B., SFEZ, M.: Debut du fonctionnement de la thyroide foetale du rat.
C.R. SOc. Biol. (Paris) 155 (1961) 1235-1238

NEUMANN, K.H.: Die Morphokinetik der Schilddrüse. Studie über die akuten Veränderungen im Bau eines endokrinen Organs in Abhängigkeit von seiner Leistung. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, 1963

NIKITOVITCH, M., KNOBIT, E.: Placental transfer of thyrotropic hormone in the rat. J. clin. Endocr. 15 (1955) 837-838

SETHRE, A.E., WELLS, L.J.: Accelerated growth of the thyroid in normal and "hypophysectomized" fetal rats given thyrotrophin. Endocrinology 49, (1951) 369-373

SNEDECOR, G.W., COCHRAN, W.G.: Statistical methods Ames, Jowa State University Press 1967

VAN DER LAAN, W.P., BISSELL, A.: Effects of ptu and of potassium thiocyanate on the uptake of iodine by the thyroid gland of the rat. Endocrinology, 39 (1946) 157-160

WILLIAMS, R.H., WEINGLASS, A.R., BISSELL, G.W., PETERS, J.B.: Anatomical effects of thiouracil. Endocrinology, 34 (1944) 317-328

G. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_6	M_7	M_8	M_9	M_{10}
0.65	1.05	1.00	0.80	1.00	0.65	0.95	0.70	0.90	0.50
0.90	1.10	0.85	0.65	1.15	0.60	0.90	0.85	0.85	0.65
1.00	0.85	1.00	0.70	0.95	0.75	0.75	0.70	1.15	0.70
0.40	1.00	0.95	0.95	1.10	0.90	0.70	0.60	0.85	0.80
0.75	0.55	0.85	0.80	0.95	1.45	0.85	1.00	1.00	0.70
0.75	0.90	0.70	0.85	0.85	0.80	0.55	0.75	0.85	0.95
0.60	0.85		0.60	0.85	0.65	0.50	0.65		0.65
0.60	0.55		0.55	0.90	0.75	0.85	0.80		1.05
0.70			0.95	0.95	0.70	0.80	0.70		0.90
0.65			0.70	1.00	1.05	1.05	0.65		0.65
0.65				0.90	1.00	0.70			0.45
						0.75			0.65
						0.75			

Tabelle 2 : Aufstellung der kindlichen Schilddrüsengewichte der Gruppe K in mg. (M_n = n-tes Muttertier)

M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_6	M_7	M_8
1.10	0.90	0.75	0.95	0.65	0.85	1.20	0.55
1.00	1.45	0.80	1.05	0.55	0.95	0.80	0.75
0.65	1.05	1.25	0.70	0.75	0.85	0.70	1.20
0.90	1.05	1.25	0.55	0.60	1.15	0.70	0.65
1.25	0.90	1.50	1.05	0.50	0.90	0.70	1.00
1.25	0.90		0.75	0.75	0.75	1.10	0.80
0.95	0.95		1.00	0.65	0.55	0.60	0.75
0.85	0.70		0.80	0.45	1.75	0.85	1.00
1.10	0.80		0.55	0.70	0.60	0.70	1.10
	0.95			0.60	0.85	1.05	0.85
	1.00			0.75			0.80
				0.65			1.00
							0.75
							0.95

Tabelle 3 : Aufstellung der kindlichen Schilddrüsengewichte der Gruppe I in mg.

M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_6	M_7
1.40	1.30	1.80	1.55	1.30	1.85	2.20
1.30	2.00	1.85	1.35	1.25	1.50	1.45
1.25	1.45	2.20	1.85	1.30	1.55	2.20
1.90	1.60	1.70	1.55	1.30	2.10	1.95
0.90	1.70	1.60	1.90	1.55	1.30	1.90
1.30	2.40	1.35	1.15	1.70	1.30	1.65
1.25	1.90	1.85	1.15	1.65	1.65	2.45
1.90	1.85	1.70	1.30	1.35	1.35	2.30
1.20	2.25	2.10	1.20	1.50	1.70	1.80
	1.50	1.45	1.90	1.00	1.75	1.55
	1.55	1.50	1.85	1.85	1.70	1.80
	1.20	1.60			1.05	1.65
	1.85	1.75			1.85	1.65
		1.40			1.70	
		1.30			1.75	

Tabelle 4 : Aufstellung der kindlichen Schilddrüsengewichte der Gruppe II in mg.

Streuung	FG	SQ	MQ
Total	264	53,2276	
zwischen Behandlungen	2	2,882516	1,441258
Rest''	262	50,345084	0,192156
Mütter K	9	0,76986	0,085540
Mütter I	7	1,284154	0,183450
Mütter II	6	2,1791	0,363183
Rest'	240	46,111970	0,192133

$n_1=2$; $n_2=240$ $\quad F = 73,716^{+++}$

$F_{0,001} = 6,908$

Tabelle 5 : Die Varianzanalyse für die fötalen Schilddrüsengewichte ergibt stark gesicherte Unterschiede zwischen den Behandlungen.

$S^2_{R'} = 0,0195515$ FG: 240

	$\bar{x}$	K	I	II
K	0,80714		$0,06786^{+++}$	$0,81642^{++++}$
I	0,87500			$0,74856^{++++}$
II	1.62356			

Tabelle 6 : Der DUNCAN-Test ergibt für die fötalen Schilddrüsengewichte signifikant hochgesicherte Unterschiede.

M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_6	M_7	M_8	M_9	M_{10}
6.1	6.1	6.2	5.7	6.4	5.6	6.1	6.0	7.0	6.4
5.6	6.0	5.7	5.7	6.5	6.7	6.1	5.9	6.5	6.0
6.4	6.1	6.1	5.5	6.2	5.3	5.9	5.0	6.0	5.8
5.5	5.8	6.4	5.6	6.5	5.5	5.9	5.9	6.3	5.8
6.2	5.7	5.9	5.7	6.1	6.1	5.8	5.1	6.3	5.8
6.1	5.6	5.9	5.9	6.5	4.9	5.9	5.7	7.0	5.8
5.6	6.0		6.0	6.4	6.0	4.6	5.7		5.6
5.7	5.9		5.7	6.1	5.7	5.0	5.5		5.5
5.2			5.9	6.2	5.4	5.5	5.9		5.6
5.5			5.5	6.5	6.4	5.7	4.9		6.2
5.4				6.1	6.0	5.4			6,0
						4.8	-		5.2
						4.5			

Tabelle 7 : Aufstellung der kindlichen Körpergewichte der Gruppe K in Gramm. (M_n = n-tes Muttertier)

M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_6	M_7	M_8
5.2	5.6	5.8	5.7	4.7	6.4	6.5	4.7
5.5	6.4	4.9	5.6	4.8	5.1	6.0	4.7
4.0	6.5	6.9	6.1	4.5	5.0	5.7	6.0
4.9	6.3	6.9	6.3	4.4	6.3	5.0	4.3
4.7	5.7	6.8	5.9	4.4	5.3	4.2	4.4
5.1	5.6		5.5	4.9	4.9	5.7	5.5
5.9	5.0		5.9	4.7	6.2	6.0	5.7
5.4	5.1		5.1	4.7	5.1	6.0	5.6
5.2	5.4		5.7	4.1	4.7	6.2	5.5
	5.6			4.6	4.5	6.1	5.1
	5.5			4.6			5.6
				4.8			5.1
							5.2
							5.6

Tabelle 8 : Aufstellung der kindlichen Körpergewichte der Gruppe I in Gramm

M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_6	M_7
4.7	5.2	4.1	5.4	5.3	3.7	4.7
3.4	4.3	4.3	5.4	5.2	4.0	4.6
4.7	5.4	4.2	5.3	5.1	3.7	4.7
4.6	4.6	3.9	5.7	5.2	3.9	4.5
3.9	5.0	4.3	5.5	4.9	3.6	4.1
4.0	5.1	4.5	5.3	4.1	4.5	4.4
3.7	5.4	4.5	5.1	4.7	3.4	4.9
4.5	5.2	4.1	5.1	4.4	4.2	4.7
4.3	5.1	4.4	5.1	5.2	4.1	4.5
	5.0	4.1	4.9	4.6	4.0	4.7
	5.2	3.7	4.8	4.7	3.7	4.9
	4.4	4.5			3.5	4.1
	4.9	4.0			3.6	4.0
		4.7			4.0	
		4.6			3.8	

Tabelle 9 : Aufstellung der kindlichen Körpergewichte der Gruppe II in Gramm.

Streuung	FG	SQ	MQ
Total	264	166,57978	
zwischen Behandlungen	2	7,328676	3,664338
Rest''	262	159,251104	0,607828
Mütter K	9	8,28605	
Mütter I	7	15,96160	
Mütter II	6	2,44978	
Rest'	240	132,553674	0,552306

$n_1 = 2;\ n_2 = 240$ $\qquad F = 65,320^{+++}$

$F_{0,001} = 6,908$

Tabelle 10 : Die Varianzanalyse für die fötalen Körpergewichte ergibt stark gesicherte Unterschiede zwischen den Behandlungen.

$S^2_{R'} = 0,056098$ FG: 240

	$\bar{x}$	K	I	II
K	5,84285		$0,45785^{++++}$	$1,31412^{++++}$
I	5,38500			$0,85627^{++++}$
II	4,52873			

Tabelle 11 : Der DUNCAN-Test ergibt für die fötalen Körpergewichte hochsignifikant gesicherte Unterschiede.

Gruppe	K	I	II
	14,95	20,00	37,50
	13,75	18,20	33,80
	11,75	24,75	27,50
	13,75	17,95	25,60
	14,60	21,95	27,75
	16,20	24,45	35,45
	10,90	17,45	
	15,00	19,80	
	19,80		
	10,85		

Tabelle 12 : Aufstellung der mütterlichen Schilddrüsengewichte in mg.

Streuung	FG	SQ	MQ
Total	23	0,562569	
zwischen Behandlungen	2	0,455911	0,227955
Rest	21	0,106658	0,005078

$n_1 = 2;\ n_2 = 21$ $\quad F = 44,891^{+++}$

$F_{0,001} = 9,773$

Tabelle 13 : Die Varianzanalyse für die mütterlichen Schilddrüsengewichte ergibt stark gesicherte Unterschiede zwischen den Behandlungen.

$S^2_R = 0,005078$ $\quad$ FG: 21

	$\bar{x}$	K	I	II
K	1,144075		$0,165538^{++++}$	$0,346061^{++++}$
I	1,309613			$0,180523^{++++}$
II	1,490136			

Tabelle 14 : Der DUNCAN-Test ergibt für die mütterlichen Schilddrüsengewichte hochsignifikant gesicherte Unterschiede.

Abbildungen 6 bis 11: Abbildungen der fötalen Schilddrüsen bei 500-facher Vergrösserung.

Abbildung 6 : Kontrolle. Runde bis ovale kolloidgefüllte Follikel mit relativ flachem kubischen Epithel.
(Siehe auch S. 22)

Abbildung 7 : Gruppe I. In den mit prismatischen Epithel ausgekleideten Follikeln (1 Mitose) findet sich wenig Kolloid.
(Siehe auch S. 23)

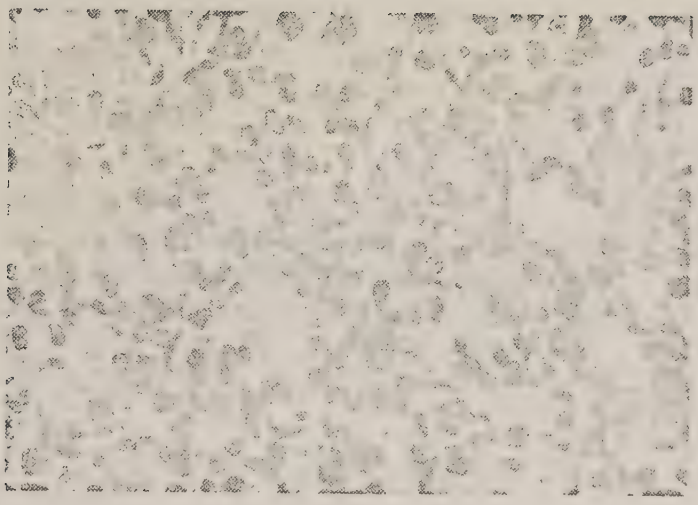


Abbildung 6

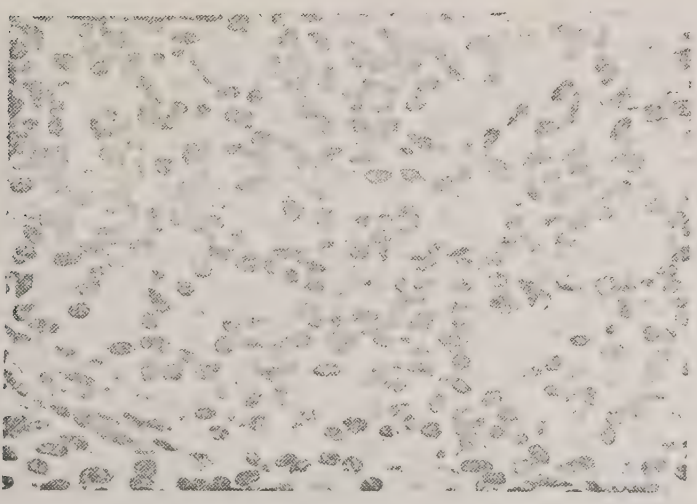


Abbildung 7

Abbildung 8 : Gruppe II. Das Follikelepithel ist hochprismatisch. Kolloid fehlt ganz. 3 Mitosen.
(Siehe auch S. 24)

Abbildung 9 : Kontrolle. Deutliche abgegrenzte Follikel, die regelmäßig Kolloid enthalten.

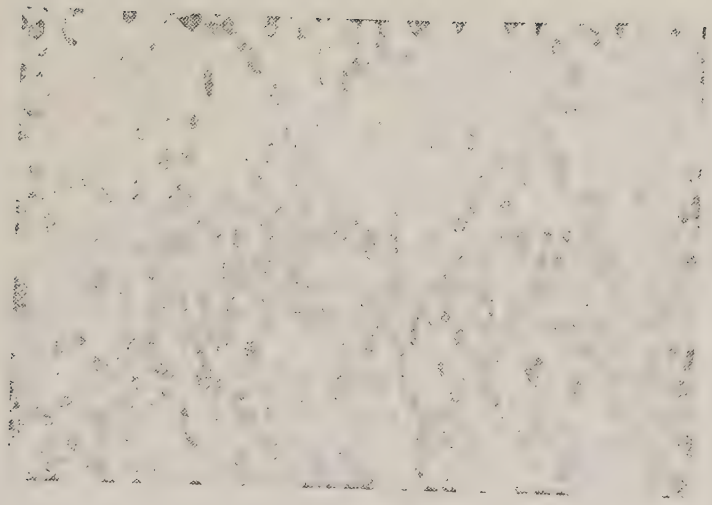


Abbildung 8

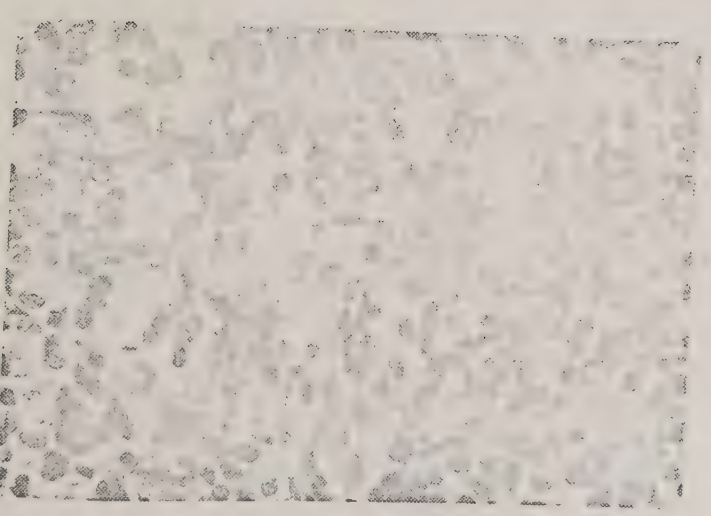


Abbildung 9

Abbildung 10 : Gruppe II. Verwaschene Follikelstruktur. 7 z.T. pathologische Mitosen bei deutlicher Kernpolymorphie.

Abbildung 11 : Gruppe II. Verwaschene Follikelstruktur. Im Zytoplasma sieht man vakuolige Veränderungen.

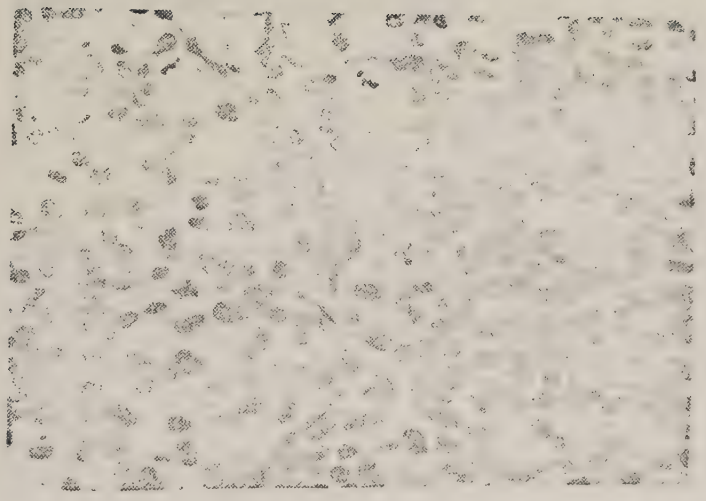


Abbildung 10

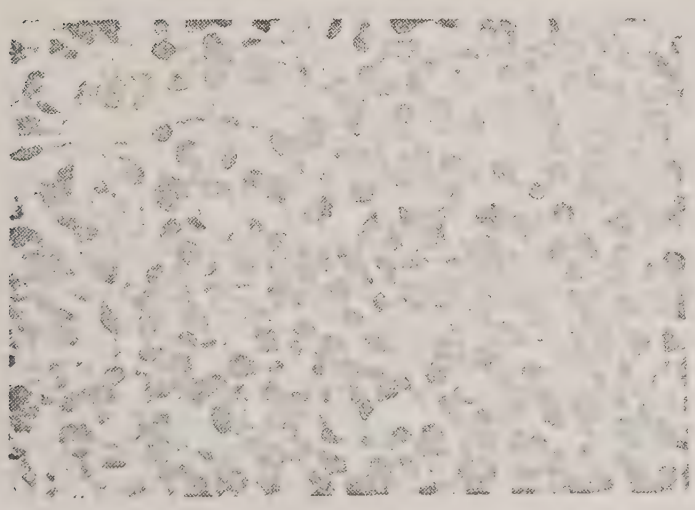


Abbildung 11

Abbildungen 12 bis 14: Abbildungen der mütterlichen Schilddrüsen bei 150-facher Vergrößerung.
(Siehe auch S. 31 und 32)

Abbildung 12 : Kontrolle. Gut abgegrenzte Follikel, deren Durchmesser um den Faktor 10 variieren. Zum Teil ausgedehnte kolloidgefüllte Lumina.

Abbildung 13 : Gruppe I. Follikel mit kubischem Epithel und nur wenig Kolloid.

Abbildung 12

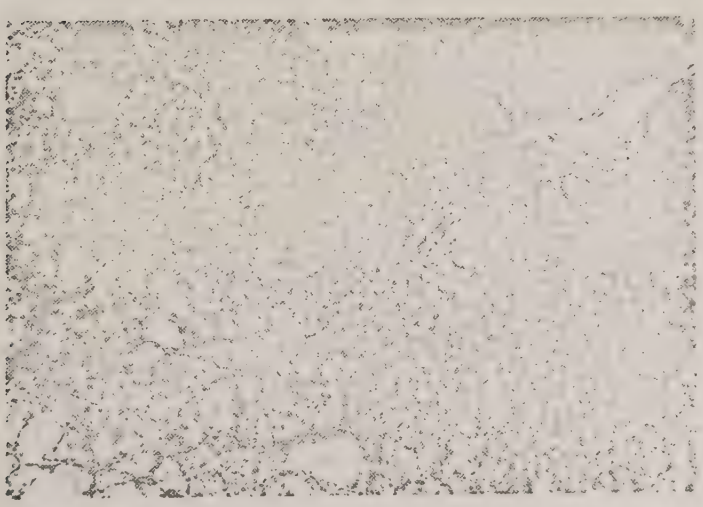
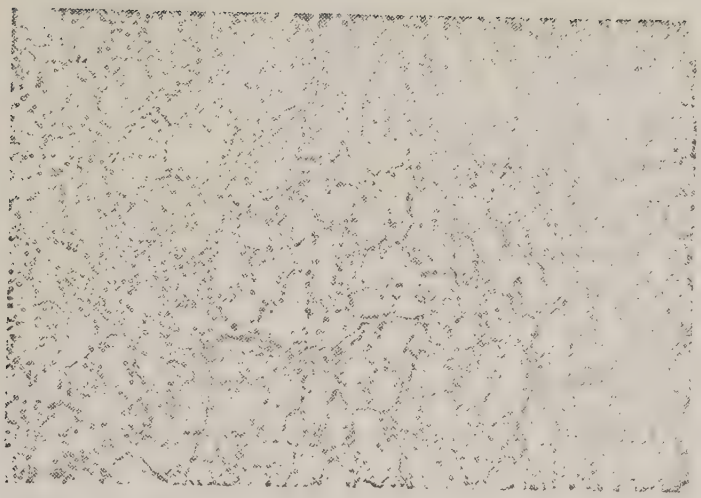


Abbildung 13

Abbildung 14 : Gruppe II. Follikel mit hochprismatischem Epithel. Vollständiger Schwund des Kolloids.



H. DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. Georg DHOM möchte ich für die rege Anteilnahme und Förderung meiner Dissertation von Herzen danken.
Herrn Professor Dr. Fritz STÄDTLER gebührt mein besonderer Dank für die Fragestellung und die ständige Bereitschaft, mit Rat und Tat mitzuwirken.

Für die mathematischen Auswertungen bin ich Frau Brigitte KUBATSCH und Herrn Dr. von SEEBACH sehr verbunden.
Dank sagen möchte ich auch den Damen, die mir bei der technischen Bearbeitung und Erstellung der histologischen Präparate behilflich waren.

Homburg, im Frühjahr 1972

Werner Klemm

I. LEBENSLAUF

Am 28.9.1948 wurde ich, Werner KLEMM, als Sohn des Kriminalbeamten Günther Klemm und seiner Ehefrau Johanna, geb. Heintz, in Friedrichsthal geboren.
Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Kath. Volksschule in Friedrichsthal. Von 1958 bis 1966 war ich Schüler des Staatl. Realgymnasiums in Sulzbach/Saar, wo ich auch das Abitur ablegte.
Im Herbst 1966 begann ich an der Universität des Saarlandes das Medizinstudium. Am 16.10.1967 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 15.4.1969 das Physikum.
Im Frühjahr d.J. habe ich mit der ärztlichen Prüfung begonnen.